

Zur Ätiologie, Epidemiologie, Klinik und Diagnose der Alastrim

von

REINHARD TILLER

München

1960

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

Zur Ätiologie, Epidemiologie,

Klinik und Diagnose der Alastrim

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Tiller
aus
Dillingen/Donau

1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. Th. Nasemann
Korreferent: Prof. Dr. A. Mavrouni
Dekan : Prof. Dr. H. Schwiegl

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 6. 60

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1) Terminologie	1
2) Definition	1
3) Geschichtliche Daten	2
4) Ätiologie	4
5) Epidemiologie	5
6) Pathogenese	6
7) Pathologische Anatomie und Histopathologie	6
a) Histologie	
b) Cytologie	
8) Klinik	10
a) Decursus	
b) Komplikationen	
c) Prognose	
9) Differentialdiagnose	11
a) Variolois, Variola vera, Vaccinia genera-	
lisata	
b) Varizellen, Herpes zoster, Herpes simplex	
c) Lues II, Frambösie	
10) Laboratoriumsdiagnose	12
a) Mikroskopie	
b) Tierversuche	
c) Eikultur	
d) Serologie	
11) Therapie	14
12) Die Immunität nach Alastrim	15
13) Zusammenfassung	15
14) Literaturverzeichnis	18 - 32

Zur Ätiologie, Epidemiologie, Klinik und Diagnose der Alastrim

Um 1900 erschienen die ersten genauen Berichte aus Südafrika, Mittel- und Südamerika über eine Infektionskrankheit mit pockenähnlichem Exanthem, aber fast fehlender Mortalität. Heute ist diese Krankheit unter den verschiedensten Bezeichnungen in aller Welt verbreitet.

- 1) Terminologie: Der Name Alastrim setzt sich in der neueren Literatur immer mehr durch. Er wurde geprägt in Bahia und wird abgeleitet von "alastra": etwas, das sich rapid fortpflanzt (CHAUVET (1923)-). RIBAS (1910) gebrauchte ihn erstmals in seiner umfassenden Arbeit über diese Krankheit. Die treffende Bezeichnung eines hervortretenden Merkmals durch den Namen Alastrim, der Wohlklang des Wortes und die ausgezeichnete Arbeit von RIBAS haben nach JORGE (1934) seine Annahme begünstigt. Amaas, die in Südafrika gebrauchte Bezeichnung, konnte sich nicht durchsetzen, obwohl anzunehmen ist, daß die Krankheit aus Südafrika stammt. In der Literatur finden sich als weitere Synonyma: Bullocks, Kaffir-pox, Sanaga-small-pox, milk-pox, glas-pox, Samoa-pox, Cuban-Itch, West-Indian-small-pox, weiße Pocken, varioloide Varicellen, mild-small-pox, pseudo-small-pox, Variola minor, Variola mitigata, Paravariola.
- 2) Definition: Die Alastrim stellt eine benigne, der Variola vera im Erscheinungsbild ähnliche Exanthemkrankheit dar, die durch ein Virus hervorgerufen wird, das nicht mit dem Variola vera-Virus identisch ist, sondern heute überwiegend als Dauermodifikation des letzteren aufgefaßt wird. Alastrim ist demnach eine Krankheit sui generis, ihr Erreger besitzt geringere Virulenz als derjenige der echten Pocken; auch nach wiederholten Übertragungen von Mensch zu

Mensch behält die Alastrim ihren recht milden Verlauf. Spontane Umwandlung in Variola vera nach solchen Kontaktketten wurde bisher nicht beobachtet (DUBOIS (1947), MARSDEN und COUGLAN (1952), INNES (1953), de JONG (1955), DINGER (1955)-)

3) Geschichtliche Daten:

- a) Afrika: TURNER berichtet 1885 (nach JORGE (1924)-) von einer pockenähnlichen Epidemie in Südafrika: Die Krankheit wird von den Eingeborenen als Amaas genau von echten Pocken unterschieden. FEHRSEN (1922) bringt den Nachweis für weitere Epidemien 1876 und 1878; er glaubt mit Sicherheit annehmen zu können, daß diese Seuche bei den Negern schon seit undenklichen Zeiten bekannt ist. PLEHN (nach RUDOLPH (1911)-) berichtet in gleicher Weise von der Westküste und aus den ostafrikanischen Provinzen als alten Verbreitungsgebieten. Allgemeine Aufmerksamkeit wurde den klinischen und epidemiologischen Eigenschaften dieser Krankheit erst geschenkt durch eine Arbeit von de KORTÉ (1904) an Hand von 13 genau beobachteten Fällen. Es folgten Berichte über Epidemien aus allen Teilen Afrikas, so von Belgisch und Französisch Kongo (von HOOF (1919) und GABON (1919)-), aus den Provinzen westlich des Victoria-Sees (KRÖBER (1933)-); SEAFFIDI und ANSELM (1937) beobachteten einen Herd in Eritrea, SCHIAVI (1940) in Fezzan, BREUSEGHEM (1940) in Stanleyville.
- b) Amerika: Es ist anzunehmen, daß die Krankheit durch Negertransporte nach Mittelamerika verschleppt wurde. ANDERSON (1867) beschreibt den ersten Ausbruch (1864) einer pockenähnlichen Epidemie in Jamaica als variole Varicellen. Nach dem spanisch-amerikanischen Krieg herrschte die Krankheit auf Cuba, von wo sie sich zunächst auf den südlichen Teil der Vereinigten Staaten ausbreitete. Im Norden der Vereinigten Staaten erreichte sie von 1920 bis 1924 ihre größte Ausdehnung.

Kenntnisse aus Südamerika gehen zurück auf RIBAS (1910) und RUDOLPH (1911). Nachdem sich die Seuche über die Großen und Kleinen Antillen verbreitet hatte (BRIDGER (nach JORGE (1924), DICKSON und LASSAL (1903)-), wurde sie von Bahia durch Landarbeiter nach Brasilien eingeschleppt. Schon 1911 schätzt BEAUREPAIRE-ARAGAO 250 000 Erkrankte. DICKSON (1921), MOODY (1922) u.a.m. berichten von weiteren Epidemien auf den Inseln, wie auf dem Festland.

Auf Australien griff die Alastrim 1913 über mit einer Epidemie in Sidney. ROBERTSON (nach JORGE (1924)-) berichtet über 4000 Erkrankte mit nur 3 Todesfällen. TURKHUDD und PANDIT (1924) schreiben von Fällen aus Madras.

- c) Europa: In England machte COPEMAN (1920) erstmals auf die Alastrim aufmerksam, und zwar bei leichten Pockenformen zu Beccles in Surfolk. FINDLAY (1939) vermutet, daß Alastrim schon früher in England auftrat und verweist auf Beschreibungen von überaus milden Pocken durch JENNER (1798), ADAMS (1807) und MARSON (1866). Schon im 16. Jahrhundert finden sich Zeugnisse für Pocken mit einer sehr niedrigen Mortalität (COPEMAN (1899)-), während im 17. und 18. Jahrhundert die Epidemien wesentlich virulenter waren (BROWN (1690) nach FINDLAY (1939)-). Seit dem ersten Hinweis von COPEMAN wurden von 1920 bis 1929 mehr als 80 000 Alastrimfälle beobachtet (KOLLE-HETSCH (1929)-), ohne eine Virulenzsteigerung wahrzunehmen (RUYS (1929)-).

Die Schweiz erlebte eine Epidemie von 1921 bis 1926 (SOBERNHEIM (1929)-) mit 5560 Alastrimkranken. Die Krankheit war über das ganze Land verbreitet, ausgenommen die gut durchgeimpften Kantone. Zur gleichen Zeit herrschten in Basel auch die echten Pocken, so daß sich die Mortalität in Basel sehr vom übrigen Land unterschied.

In Frankreich beobachtete man Alastrimerkrankungen lediglich in den Hafenstädten, wohin sie von den Antillen eingeschleppt wurden (BERNARD (1923)-). 1923 wurde Alastrim in San Miguel auf den Azoren eingeschleppt. In kurzer Zeit erkrankten 15 000 Einwohner. Dieses unmittelbare Übergreifen der Alastrim auf europäisches Gebiet gab Anlaß zu eingehendem Studium und ließ die Diskussion zwischen Unitariern und Dualisten erneut aufleben (JORGE (1924), GINS (1925)-).

1929 (ALDERSHOFF und POTT, HANNEMA) und erneut 1954 (DINGER, de JONG) wurde die Alastrim nach Holland gebracht und konnte sich in kleinen Herden auf mehrere Städte verteilen.

Lediglich in gut durchgeimpften Ländern, wie z.B. Deutschland, wurde bisher keine Alastrim beobachtet.

- 4) Ätiologie: Die Elementarkörperchen des Alastrim-Virus, zuerst von BEAUREPAIRE-ARAGAO (1933) nachgewiesen, gleichen morphologisch vollkommen denjenigen des Pocken- und Vaccine-Virus. Serologisch konnten bis heute nur graduelle Unterschiede zwischen den Antigenen des Variola vera-, Vaccine- und Alastrim-Virus gefunden werden (JONG (1958)-). DOWNIE und Mac DONALD (1950) schließen auf Grund ihrer Versuchsergebnisse Variola vera, Alastrim und Vaccine zu einer engeren Antigengruppe zusammen (obwohl ein kleiner serologischer Unterschied offensichtlich ist) gegenüber einer zweiten Gruppe, den Kuhpocken und der Ektromelie. Sie bezeichneten das biologische Verhalten der einzelnen Virusarten als sehr ähnlich, aber nicht als identisch. Impfung mit dem Vaccine-Virus schützt gegen eine Alastriminfection, jedoch nicht unbegrenzt. Der Impfschutz kann (genau wie durch eine massive Pockenexposition) durchbrochen werden. Ebenso können an Alastrim Erkrankte schon wenige Monate nach der Infektion (6 Monate nach RUDOLPH (1911), 3 Monate nach RIBAS (1910), Mac CALLUM und MOODY (1921)-) mit Erfolg vacciniert wer-

den. Der bedeutsame Unterschied zwischen Alastrim- und Variola vera-Virus liegt in der unterschiedlichen Virulenz. Die geringere Virulenz des Alastrim-Virus äußert sich nicht nur in der niedrigen Letalität menschlicher Infektionen, sondern kann auch experimentell nachgewiesen werden (z.B. in der Eikultur).

- 5) Epidemiologie: Von großen Alastrimepidemien wurde in letzter Zeit kein Bericht veröffentlicht. In kleineren Epidemien, Einzelerkrankungen und Endemien tritt Alastrim hauptsächlich auf in Süd- und Ostafrika, am Kongo, in Mittel- und Südamerika, in den USA, aber auch in Europa, besonders in England und Holland. Die geringere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens während des hochinfektiösen Pustelstadiums und der gutartige rasche Verlauf tragen zur schnellen Weiterverbreitung dieser Krankheit bei. Die größere Infektionsmöglichkeit durch häufigeren Kontakt mit Erkrankten läßt aber nicht den Schluß zu, daß Alastrim ansteckender sei als echte Pocken (SOBERNHEIM (1929)-). Die Infektionsgefahr von Mensch zu Mensch besteht fast nur und dann hochgradig im Pustel- und Krustenstadium. Während der Inkubation ist Alastrim nicht ansteckend, ebenfalls nicht nach Abfall der Krusten. Gar keine oder nur geringe Infektionsmöglichkeit besteht im Initialstadium (De JONG (1956)-). Eine Virulenzsteigerung wurde bei Alastrim nie gefunden. Vereinzelt beschriebener Anstieg der Mortalität (DUVIES (1904), GINS (1925)-) ist auf Einschleppung echter Pocken zurückzuführen. Variola vera- und Alastrim-Epidemien können nebeneinander vorkommen (TURKHUT und PANDIT (1926), KRÖBER (1934)-). In Südafrika fand HAY (1938), daß Alastrim nur in den Wintermonaten auftritt, Variola dagegen sowohl im Sommer als auch im Winter. Heute noch trennt man nicht immer scharf zwischen Variola und Alastrim. Immer wieder werden die beiden Krankheiten verwechselt (MALAMOS (1949)-). Unterschiede in den epidemiologischen Verhältnissen bei Alastrim-Ausbrüchen in verschiedenen Ländern und Erd-

teilen ergeben sich aus der sozialen Struktur der jeweiligen Bevölkerung. Rassenbedingt ist der unterschiedliche Impfschutz durch Vaccination. Während in der Schweiz Alastrim auf die gut geimpften Kantone nicht übergriff, breitete sich die Krankheit unter den Negern am Kongo trotz guten Impfschutzes ständig aus (van HOOFF (1927)-). Das gleiche berichten BONNEL (1928) aus dem Senegal, LÉGE (1923) aus Guadeloupe und SEAFFIDI (1937) aus Eritrea. SOBERNHEIM (1929) erklärt zu diesem negativen Vaccineschutz, daß bei Negern nur eine kurzdauernde Variola- und Vaccine-Immunität zurückbleibt.

- 6) Pathogenese: Die Pathogenese der Alastrim entspricht, soweit dies bis heute geklärt werden konnte, im großen und ganzen derjenigen der Pocken. Die Ansteckung erfolgt als Tröpfchen- oder Schmierinfektion. Der Infektionsweg ist der gleiche wie bei Pocken. Eintrittspforte sind die Schleimhäute des Respirationstraktes. Die Viren gelangen auf dem Blutwege ins RES, wo sie sich vermehren, von dort werden sie wieder ins Blut ausgeschwemmt und dringen dann in die Epidermis ein. Die Angaben über die Incubationszeit schwanken zwischen 2 und 25 Tagen (CHAUVET (1923) 2-7 Tage, LÉGE (1923) 15-25 Tage, SOBERNHEIM (1929) 16-21 Tage, PASCHEN (1930) 10-20 Tage), jedoch nennen die meisten Autoren 10-15 Tage. Demgegenüber beginnt die Variola vera nach einer durchschnittlichen Incubationszeit von 12-13 Tagen.
- 7) Pathologische Anatomie und Histopathologie: Wohl wegen der geringen Letalität der Krankheit liegen wenig Sektionsberichte von Alastrimfällen in der Literatur vor. Die Neigung zur Hämorrhagie ist im Gegensatz zur Variola vera verschwindend klein. MARIANTE (1922) erwähnt hämorrhagische Formen und MOODY (1924) sah bei 2912 Alastrimkranken nur einmal Effloreszenzen mit hämorrhagischer Note. Schwere Krankheitsbilder können bei geschwächten Personen durch Zusammenfließen der Effloreszenzen entstehen

(RUDOLPH (1911), MARIANTE (1922), HANNEMA (1929)-). Komplikationen von seiten der oberen Luftwege sind möglich, z.B. Bronchitiden und Bronchopneumonien, da Effloreszenzen auftreten bis weit hinab in die Bronchien (Mac CALLUM und MOODY (1921)-). Gleichfalls können Rectum und Vagina befallen sein. Das Blutbild zeigt mehr oder weniger eine Leucozytose mit starker Linksverschiebung, Lymphozytose und eine ausgeprägte Eosinophilie. Gegenüber Variola ist die Monocyotose nur sehr gering, meist gar nicht vorhanden (RUDOLPH (1911), HOFFMANN (1925), HANNEMA (1929), ZATTI und Mitarbeiter (1953)-).

a) Histologie: Die feingeweblichen Veränderungen in der Haut beginnen mit einer perivaskulären Lympho-Histiozyten-Infiltration, gewöhnlich in der Nähe eines Haarfollikels. Die Endothelzellen der Gefäße sind geschwollen. Die Veränderungen beschränken sich anfangs auf das Corium, die Epidermis ist noch unbeschädigt, nicht verdickt. Erst mit dem Erscheinen einer mikroskopisch kleinen blassen Papel verdickt sich die Epidermis: das Virus bewirkt Proliferation der Epithelzellen. Es kommt zu einer geringen Hyper-Keratose, einer Akanthose und einer Granulose, das Stratum granulosum wird so breit wie 10 Zellschichten. Die Basalschicht der Haarfollikel zeigt Hyperchromasie. Darauf folgt die anfänglich vacuoläre, dann reticuläre Degeneration mit Bildung eines in der Regel einkammerigen Bläschens innerhalb des Epithels. Die Randzone der sich konsequent ausbreitenden reticulären Degeneration zeigt Hyperkeratose und Granulose. Wo das Stratum granulosum degeneriert, wird die Verhornung anormal, parakeratotisch: verfettete Kerne verbleiben in der Hornschicht. Das Dach der späteren Pustel besteht also aus parakeratotischen Epithelzellen. Den Boden des Bläschens bilden Basalzellagen der Epidermis. Diese Zellen verlieren den Zusammenhang, werden hyperchromatisch, oval und zum Teil nekrotisch. Der

Pustelgrund, hauptsächlich gebildet vom Corium, ist stark infiltriert von Lympho- und Histiozyten (nicht nur perivascular). Die Talgdrüsen sind zum größten Teil zerstört, die Haarfollikel dagegen unbeschädigt. Der Pustelinhalt besteht aus Leukozyten sowie Kernresten und zeigt Netzstrukturen zwischen destruierten Cytoplasma-Massen. Bakterieninhalt wird selten beobachtet. Im Abheilungsstadium setzt die Regeneration der Epidermis unterhalb der Pustel ein. Die Pustel trocknet ein und liegt am Ende als Kruste auf der geheilten Epidermis, die anfangs noch etwas atrophisch ist. Die noch immer anhaltende Infiltration des Coriums geht zurück, so daß nach sechs Monaten eine restitutio ad integrum besteht (De JONG (1956), POLANO (1957)-).

Histologisch findet sich kein großer Unterschied zwischen Pocken- und Alastrimpustel. Erstere zeigt meist schwerere entzündliche Veränderungen, erheblichere Nekrosen - auch des Coriums - und meist mehrkammerige Effloreszenzen, doch nicht mit solcher Regelmäßigkeit, daß sie eine sichere Differentialdiagnose erlauben. Gegen Varizellen kann histologisch eine Abgrenzung erfolgen. Bei Windpocken kommt es zu einer ballonierenden Degeneration im Stratum spinosum und es bilden sich zahlreiche mehrkernige epitheliale Riesenzellen. Bei Alastrim kommen sie nur sporadisch vor. In der Randzone des Bläschens kommt es nicht zur Verdickung der Epidermis, das Corium zeigt kaum Infiltrationen. Der Inhalt des Varizellenbläschens ist eine homogene Masse, manchmal durchsetzt mit intakten Epithelzellen (De JONG (1956)-). Das Zosterbläschen entspricht dem der Varizellen, doch eignet dem Zoster eine stärkere Tendenz zu Nekrosen. Der Herpes simplex weist ebenfalls ballonierende Degeneration auf (POLANO (1957)-).

- b) Cytologie: Das Alastrimvirus verursacht in den Epithelien der Epidermis die Ausbildung acidophiler Kern-

und Plasma-Einschlußkörper, genau wie das echte Pockenvirus. TORRES und TEIXEIRA (1932, 1934, 1935, 1938) versuchten Gestalt und färberische Eigenschaften der Einschlüsse beider Krankheiten differentialdiagnostisch zu verwerten. Ihre Untersuchungen führten zu folgenden Resultaten: Bei der Variola vera finden sich im Cytoplasma der Zellen zahlreiche Einschlußkörper von wechselnder Größe und Form, die oft in Ausbuchtungen der Zellkerne liegen. Um die Einschlüsse herum, die vor allem im Stratum spinosum der lateralen Wände der Pusteln vorhanden sind, erscheint meist eine strukturlose Area. Mit Hämatoxylin-Safranin färben sich die Inclusionen tiefrot an.

Bei der Alastrim sieht man vorwiegend solitäre Einschlußkörper - auch zwei Einschlüsse beiderseits der Zellkerne -, die größer sind als die größten bei Variola vera. Diese Einschlußkörper sitzen dem Nucleus oft wie eine Kappe auf und färben sich mit Hämatoxylin-Safranin blaßblau an. Insgesamt sind die Alastrim-Inclusionen spärlicher vorhanden als die der Variola vera.

Die Kerneinschlüsse bei echten Pocken sind entweder groß und solitär, oder es liegen zwei bis drei kleinere nebeneinander. Sie sind distinct, homogen und eventuell von chromophoben Zonen umgeben. Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung erscheinen sie tiefrot oder blaßrot.

Bei der Alastrim finden sich durchweg solitäre intranucleäre Einschlußkörper, die von der verdickten Kernmembran durch klares Nucleoplasma getrennt sind. Nach der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin scheinen sie aus einem schwach-rosa tingierten Netzwerk zu bestehen.

Diese von TORRES und TEIXEIRA beschriebenen Einschlußunterschiede konnten durch Untersuchungen nicht

bestätigt werden, die DOWNIE und Mac DONALD (1953), sowie De JONG (1956) ausführten.

- 8) Klinik: Bei Alastrim-Infektionen fehlen in der Regel der schwere Allgemeinzustand, der mit dem Ausbruch des Exanthems einhergehende hohe Fieberanstieg und die mit der Suppuration verbundenen hohen Temperaturen. Die Bläschen und die mit milchigem Inhalt versehenen Pusteln sind durchweg einkammerig und hinterlassen nur sehr selten ausgesprochene Narben. Das Krankheitsgefühl ist nicht sonderlich ausgeprägt, oft kommt es lediglich zu ambulanten Verläufen.
- a) Decursus: Die Prodrome sind viel leichter als bei echten Pocken, sie können auch ganz fehlen. Neben Appetitlosigkeit, Übelkeit bis zum Erbrechen, Schmerzen in allen Gliedern, Kopf und Rücken kann noch Bronchitis sicca, Rhinitis und stärkere Conjunctivitis auftreten. Das Initialexanthem fehlt, am dritten Tag bildet sich das eigentliche Exanthem aus. Das Fieber ist mäßig hoch (zwischen 38° und 40°). Nach zwei bis vier Tagen kommt es bereits zum Fieberabfall zur Norm, nicht subnorm. Die allgemeinen Beschwerden klingen ab mit der schubweise erfolgenden Eruption der Effloreszenzen. Die einzelnen Schübe der Alastrimbläschen manifestieren sich schnell. Die Reihenfolge ihres Auftretens ist ähnlich wie bei Pocken: Stirn, Wangen, Kinn, Hals, Brust, Bauch, Rücken, Extremitäten, Handteller, Fußsohlen. Enantheme kommen vor. Im einzelnen gesehen entwickelt sich aus einem nicht erhabenen, scharf abgegrenzten roten Punkt nach wenigen Stunden eine wachsartig glänzende Papel, die etwas über das Hautniveau hervorragt. Daraus entsteht über ein festes Bläschen die charakteristische gelb-weiße Pustel mit einem ungefähren Durchmesser von 5 mm. Sie ist nicht primär genabelt. Erst durch Exsikkation kann eine sekundäre zentrale Eindellung der Pustel erfolgen. Angestochen

fällt sie zusammen. Es entleert sich eine milchige Flüssigkeit, welcher nicht der typische Geruch des Inhalts der Pockenpustel anhaftet. Es bleibt ein kleiner Hof um die Pustel, die umgebende Haut wird rot und ödematös. Oft fließen die Höfe ineinander, kaum die Pusteln. Bei Druck entsteht ein Spannungsschmerz, der an Fußsohle und Handteller sehr ausgeprägt sein kann. Eine eigentliche Suppuration bleibt aus. Wenn einige Effloreszenzen vereitern, kann dies zu einem geringen zweiten Fieberanstieg führen. Entstehen Narben, so handelt es sich um vorübergehende, selten bleibende Residuen, leicht pigmentierte Flecken, die bei kaltem Wetter blau-grau werden.

- b) Komplikationen: Wie schon erwähnt, können hinzutretende Bronchitiden und Pneumonien den Verlauf der Alastrimerkrankung erschweren. RUDOLPH (1911), Mac CALLUM und MOODY (1921) sahen Aborte und Totgeburten bei Alastriminfectionen Schwangerer. Ähnlich wie bei Variola wird es bei Alastrim zu diaplacentarer Übertragung des Virus kommen können. GARROW (1925) beschreibt drei Fälle mit Ulcerationen auf der Cornea, zwei Fälle mit Keratitis profunda. Bei allen blieben keinerlei Sehstörungen zurück.
- c) Prognose: Die Prognose der Alastrimerkrankung ist ganz überwiegend gut. Der Verlauf ähnelt dem der Variolois, mitunter sogar dem der Varizellen. Dennoch hat die Alastrim mit diesen beiden Erkrankungen nichts gemein. Die Angaben über die Letalität schwanken zwischen 0 und 3,5 %, doch nennen die meisten Autoren Quoten unter 1 %, ja unter 0,3 %. DINGER (1955) gibt ihre Höhe sogar mit 2,5 bis 4 % an.

d) Differentialdiagnose: Am häufigsten hat eine Abgrenzung von Alastrim gegenüber Variolois oder leichten Pockeninfektionen zu erfolgen. In der Umgebung eines Falles

von Variolois können bei Ungeimpften echte Pocken auftreten, in der Umgebung eines Alastrim-Kranken auch bei schwerstem Krankheitsverlauf nur neue Alastrimfälle. Ob eine Infektion mit Variola vera- oder Alastrim-Virus vorliegt, kann mit dem HELBERT'schen Virulenztest in Eikulturen entschieden werden.

Eine Vaccinia generalisata zeigt meist schwereren Verlauf als Alastrim und kommt äußerst selten vor. Klinisch steht die Ausdehnung des Ausschlags in direktem Verhältnis zu Fieberhöhe und Schwere des Krankheitsbildes, nicht so bei Alastrim. Nach GINS (1929) muß Vaccinia generalisata genauso wie Variola inoculata verlaufen. Man findet zwei Stadien: Zuerst tritt die primäre Insertionspustel auf, wenige Tage später das Allgemeinexanthem, das am 10. bis 13. Tag voll ausgebildet ist, ab 16. Tag wieder zurückgeht. Das Vaccine-Virus kann mikrobiologisch vom Alastrim-Virus unterschieden werden.

Die Differentialdiagnose gegenüber Herpes zoster und Varizellen kann, wie oben angegeben, histologisch erfolgen. Ebenfalls steht der Züchtungsversuch zur Verfügung (Varizellen-Virus vermehrt sich nicht auf der CAM).

Gegenüber Lues II klärt die Serologie (WAR, SER, NELSON-Test) wie auch bei Frambösie.

10) Laboratoriumsdiagnose:

- a) Mikroskopie: Die Elementarkörperchen des Alastrim-Virus können färberisch im Bläschenausstrich schon im Lichtmikroskop nachgewiesen werden. Wie beim Pocken-Virus gelingt auch die elektronenmikroskopische Darstellung. Über die Histologie und den Einschlusskörpernachweis siehe oben (TORRES und TEIXEIRA (1932, 1934, 1935, 1938), De JONG (1956), POLANO (1957)-). Ausführlich handelten DOWNIE, Mac CARTHY

und Mac DONALD (1952) die Laboratoriumsdiagnostik der Alastrim ab.

- b) Tierversuche: Die Übertragung des Alastrim-Virus auf Affen ist möglich. Durch wiederholte Affenpassage (es wurde *M. rhesus* verwandt) kann eine Alastrim-Vaccine gewonnen werden. Ebenfalls gelang die Übertragung auf das Kaninchen, nach der fünften Kaninchenpassage auch auf das Rind (SOBERNHEIM und ZURUKZOGLU (1928)-). Bei direkter Beimpfung gelang die Passage von Maus zu Maus nur einmal, jedoch unbegrenzt mit dem ans Kaninchen adaptierten Virus (BREUSEGHEM (1940)-). Mac CALLUM (1955), der säugende Mäuse, Ratten und Hamster mit Variola vera- und Alastrim-Virus beimpfte, fand hierbei keine Mortalitätsunterschiede.

Die Beimpfung der Kaninchen-Cornea mit Alastrim-Virus liefert genau wie bei Variola vera-Virus unsichere Resultate. TORRES (1936) berichtet, daß die PAUL'sche Cornealreaktion am Kaninchen zur Alastrimdiagnose nicht immer positiv verlief. Er beobachtete jedoch als spezifisch bezeichnete Unterschiede zu der bei Pocken auftretenden Reaktion: es fehlte stets die für Variola vera typische Kraterbildung, dafür traten an den Scarifikationsstellen leicht erhabene Streifen und Knötchen auf. Diese Beobachtungen konnten von DINGER (1956) nicht bestätigt werden.

- c) Eikultur: Die Beimpfung der CAM von Hühnerembryonen gelang einer Reihe von Autoren, u.a. TORRES und TEIXEIRA (1939), ROSSI und Mitarbeitern (1952), DINGER (1956), HELBERT (1957). DINGER (1956) versuchte, das Überleben des Alastrim-Virus bei Verimpfung auf die CAM als brauchbares Kriterium für die Differentialdiagnose zwischen Variola und Alastrim zu verwenden: Die CAM werden geimpft mit dem Inhalt aus Alastrim- und Pockenpusteln. Sechs Tage später wird Material von den Membranen auf acht Tage alte Embryos

übertragen. Es ergeben sich deutliche quantitative Unterschiede in den positiven Ergebnissen der zweiten Impfung.

HELBERT (1957) gibt einen Test an, der auf der Feststellung von Virulenzunterschieden zwischen Variola vera- und Alastrim-Virus in der Eikultur beruht und zur Differentialdiagnose zwischen diesen Virusarten herangezogen werden kann. Er besteht in der Größe der Virus-Proliferation bei den lebenden Hühnerembryonen und ihrer Mortalitätsquote, die der Impfung der CAM folgt. Mit gleichwertigen Infektionsdosen erzeugen die Variola vera-Stämme stets eine viel größere Sterblichkeit unter den Hühnerembryonen. Die größere Virulenz dieser Stämme ist verbunden mit dem Vorhandensein von wesentlich mehr Viren in den lebenden Embryonen vom zweiten bis zum vierten Tag nach der Impfung als bei Alastrim.

- d) Serologie: Mit Hilfe von Neutralisationsversuch und Komplementbindungsreaktion können im Blutserum von Alastrim-Reconvaleszenten Antikörper nachgewiesen werden. De JONG (1956) fand Endtiter von 1:144, die dann während der Genesung abfielen. Bei Nicht-Geimpften wurden keine höheren Titer gefunden als bei Vaccinierten. Neutralisationsteste (DOWNIE und Mac CARTHY (1950), Mac CARTHY und DOWNIE (1953)-), Komplementbindungstest (DOWNIE und Mac DONALD (1950)-) und Hämagglutinationstest (Mac CARTHY und HELBERT (1957), rec. nach HELBERT (1957)-) vermögen keine Unterschiede zwischen dem Alastrim- und dem Variola vera-Virus aufzuzeigen.

- 11) Therapie: Eine spezifische Therapie gibt es noch nicht. Die symptomatische Behandlung gleicht derjenigen bei Pocken. Lokale bakterielle Maßnahmen (Vioformlotion, Aureomycinsalbe) genügen bei dem milden Charakter der

Erkrankung in der Regel vollauf.

- 12) Die Immunität nach Alastrim: Im Anschluß an eine Alastrim-Infektion bleibt kein langdauernder Schutz gegen Pockên zurück. Auch gegen das Vaccine-Virus kann bereits nach wenigen Monaten eine Empfänglichkeit vorliegen, d.h. die Vaccination mit Erfolg vorgenommen werden (CHAUVET (1923), CASTELLANI (1925), GINS (1925), CAMPENHOUT (1935), MARSDEN (1936), RAGAZZI und BARBIERI-ALBANO (1937)-). Experimentell bewiesen CUNHA und TEIXEIRA (1934), daß Alastrim in Affen nur eine Immunität von geringer Höhe gegen Vaccine hervorruft. BLAXALL (1923) hat experimentell gezeigt, daß englische Alastrim-Stämme kaum eine Revaccination positiv ausfallen lassen. Der Schutz auf Grund einer durchgemachten Alastrim-Erkrankung gegenüber Variola vera wird im allgemeinen auf nur drei bis sechs Monate geschätzt. Eine Pockenschutzimpfung schützt nicht immer vor Alastrim (BERNARD (1923), MOODY (1924), van HOOFF (1925), SEAFFIDI und ANSELM (1937), SCHIAVI (1940)-), doch tritt letztere bevorzugt bei ungeimpften Personen auf. Überstandene Alastrim verhütet Neuinfektion nur sechs, nach RIBAS (1910) nur ein bis drei Monate.
- 13) Zusammenfassung: Die Alastrim wurde erstmals um 1870 in Südafrika und Jamaika beobachtet. Unter den verschiedensten Bezeichnungen wurden seither Epidemien, Einzelerkrankungen und Endemien in fast allen Ländern der Welt beschrieben, besonders in Süd- und Ostafrika, Mittel- und Südamerika, den USA, aber auch in Europa, der Schweiz, England und Holland. Die Alastrim stellt eine benigne, der Variola vera im Erscheinungsbild ähnliche Exanthemkrankheit dar, hervorgerufen durch ein Virus, das nicht mit dem Variola vera-Virus identisch ist, sondern das heute überwiegend als Dauermodifikation des letzteren aufgefaßt wird. Geschichte und Epidemiologie zeigen,

daß nach wiederholten Übertragungen von Mensch zu Mensch die Virulenz nie zunahm und keine spontane Umwandlung von Alastrim in Variola auftrat.

Die Pathogenese der Alastrim entspricht im großen und ganzen derjenigen bei Pocken, die Inkubationszeit wird im allgemeinen mit 10 bis 15 Tagen angegeben. Histologisch findet sich kein großer Unterschied zwischen Pocken- und Alastrim-Pustel. Letztere liegt innerhalb der Epidermis, ist meist einkammerig, zeigt reticuläre Degeneration, ist nicht primär genabelt. Die Pustel hinterläßt keine Narben, lediglich zum Teil schwach pigmentierte Flecken.

Beim klinischen Bild fehlen in der Regel der schwere Allgemeinzustand, der mit dem Ausbruch des Exanthems einhergehende hohe Fieberanstieg und die mit der Suppuration verbundenen hohen Temperaturen. Die Infektion verläuft häufig ambulant. Wiederholt erwähnt wird die Neigung zu Recidiven. Hinzutretende Bronchitiden und Pneumonien können den Krankheitsverlauf erschweren, hämorrhagische Formen wurden kaum beobachtet. Die Prognose der Alastrim ist ganz überwiegend gut. Die Angaben über die Letalität schwanken zwischen 0 und 3,5 %, sind aber meistens unter 1 %.

Die Differentialdiagnose zwischen Alastrim, Variolois und Variola vera konnte sich bisher nur auf klinische und epidemiologische Unterschiede stützen. HELBERT (1957) gibt einen Virulenztest an, mit dem in Eikulturen entschieden werden kann, ob eine Infektion mit dem Variola vera- oder dem Alastrim-Virus vorliegt. Vaccinia generalisata kann mikrobiologisch von Alastrim unterschieden werden. Die Differentialdiagnose gegenüber Varizellen und Herpes zoster erfolgt histologisch oder im Züchtungsversuch. Gegenüber einer Lues II klärt die Serologie.

Die Elementarkörperchen des Alastrim-Virus können färberisch schon im Lichtmikroskop nachgewiesen werden. Durch Übertragung des Virus auf Affen oder Kaninchen kann in wiederholten Passagen eine Alastrim-Vaccine gewonnen werden. Durch die Beimpfung der CAM konnten für die Differentialdiagnose verwertbare Virulenzunterschiede zwischen Variola vera-Virus und Alastrim festgestellt werden. Komplementbindende Antikörper können nach Alastriminfectionen festgestellt werden, serologische Unterschiede gegenüber echten Pocken sind bisher jedoch nicht erfaßbar.

Eine spezifische Therapie der Alastrim gibt es noch nicht. Vaccination oder das Überstehen einer Pockeninfektion schützen vor einer Alastriminfection nur teilweise. Die Immunität nach überstandener Alastrimerkrankung dauert gegenüber Variola vera oder einer Alastrim-Neuinfektion in der Regel nur drei bis sechs Monate.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- ADAMS, J.: Observations on Morbid Poisons, Chronic and Acute. 2nd Edition: J. CALLOW, London (1807)
- ALDERSHOFF, H. en A. W. POT: Onderzoekingen naar den aard van het virus van hier te lande voorgekomen Alastrim-gevallen. Ned. tschr. geneesk. 73, 4232 (1929)
- AMIES, C.R.: An Agglutination Reaction in Variola. Lancet 1932, II, 558
- AMIES, C.R.: The Elementary Bodies of Zoster and their Serological Relationship of those of Varicella: Brit. J. Exper. Path. 15, 314 (1934)
- ANDERSON, J.: On Epidemic Varioloid-Varicella in Jamaica. Transact. Epidemiol. Soc., London 2, 414 (1867)
- ARNOULD: Epidémie observée en 1922/23 à la Martinique. Ann. hyg. méd. colon., Paris (1923). Ref. G. SOBERNHEIM (1929)
- AZEVEDO: L'Alastrim. Soc. Méd. et Chir. Sao Paulo (1912). Ref. G. SOBERNHEIM (1929)
- BACCAREDDA, A.: Variolo attenuato e varicella varioliforme a proposito di un gruppo di casi verificatisi a Genova e della coincidenza luevariolo. Arch. ital. dermat. 20, 92 (1947)
- BAUJEAU, R.: Alastrim et Variole. Bull. Soc. path. exot., Paris 16, 676 (1923)
- BEAUREPAIRE-ARAGAO, H. de: A proposito do Alastrim. Rev. med. S. Paulo. 14, 124 (1911)

- BEAUREPAIRE-ARAGAO, H. de: Microbiologie de la variole de l'alastrim et de la varicelle. C. r. Soc. Biol. Paris 113, 1271 (1933)
- BERNARD, L.: Sur l'alastrim. Bull. Acad. méd., Paris 90, 138 (1923)
- BERRY, R.B.: Alastrim, Para-small-pox and Variola. Lancet 1925, I, 254
- BLAXALL, F.R.: Small-pox in: A System of Bakteriology in Relation to Medicin. H.M. Stationery Office London 7, 84 (1930)
- BLAXALL, F.R.: La variole en Angleterre pendant l'année 1922, avec quelques notes sur des expériences faites sur ce sujet. Bull. Acad. méd., Paris 88, 146 (1923)
- BLOMHERT, G.: Klinische ervaringen van alastrim te's-Gravenhage. Ned. tschr. geneesk. 99, 681 (1955)
- BLOMHERT, G.: Clinical Experiences with Alastrim. Docum. Med. Geogr. et Trop. 7, 341 (1955) sowie derselbe ebendort 8, 197 (1956)
- BONNEL, M.F.: Relation d'une épidémie d'alastrim survenue dans un détachement de tirailleurs sénégalais. Bull. Soc. path. exot., Paris 21, 87 (1928)
- BRANCH and A. Mac DONALD: A Discourse on the Putbreak of Alastrim in Antiqua. J. Trop. Med., London 26, (1923). Ref. G. SOBERNHEIM (1929)
- BRAS, G.: The Morbid Anatomy of Small-pox. Docum. Med. Geogr. et Trop. 4, 303 (1952)

- BREUSEGHEM, L. van: Transmission au lapin et à la souris blanche d'un virus isolé à Stanleyville au cours d'une épidémie d'alastrim. Ann. Soc. belge méd. trop. 20, 383 (1940)
- BUCHANA, G.: Procès verbaux du Comité de l'Off. intern. d'hyg. publ. (1923, 1924). Ref. G. SOBERNHEIM (1929)
- CAMERON, A.F.: Variola, Varicella and Alastrim. Lancet 1920, III, 42
- CAMERON, A.F.: Alastrim, Para-small-pox, and Variola. Lancet 1925, I. 101
- CAMERON, A.F.: On the Inter-relations of Alastrim or Para-small-pox, Variola and Vaccinia from the Clinical Standpoint. Lancet 1925, I, 352
- CAMMAERT, C.A.: Kuhpockenimpfung und Immunität. Ned. tschr. geneesk. 73, 4901 (1929)
- CAMPENHOUT, E. van: Considérations sur le diagnostic de la variola maior et variola minor. Bull. Off. internat. hyg. publ., Paris 27, 1738 (1935)
- CARINI: Encore sur l'identité de l'alastrim avec la variola. Bull. Soc. path. exot., Paris 6, 549 (1913). Ref. G. SOBERNHEIM (1929)
- CASTELLANI, A.: Observations on some Diseases of Centr. America. Proc. Roy. Soc. Med., London (Trop. Sec.) 18, 2 (1925)
- CAVOLCANTI, A. vaz: O alastrim na cidade de niteroi durante o decenio 1939-1948. Rev. hig. (Rio de Janeiro) 7, 389 (1949)

- CHAUVET, St.: L'alastrim. Une nouvelle maladie éruptive. Clinique, Paris 18, 287 (1923)
- CLELAND, J.B. and E.W. FERGUSON: The Nature of the Recent Small-pox Epidemic in Australia: Microbiological Findings and Animal Inoculations. Proc. Roy. Soc. Med., London (Epid. Sec.) 8, 19 (1915)
- COPEMAN, S.M.: The Relationship of Small-pox and Alastrim. Annual Rep. Chief Med. Off. Min. Health, London 1919-1920 App. II (1920)
- COPEMAN, S.M.: Vaccination: Its Natural History and Path. London (1899)
- CORTE, J.G.la: A varióla, a vaccine e o alastrim. Hospital, Rio 43, 807 (1953)
- CRAIGIE, J.: The Nature of the Vaccinia Flocculation Reaction, and Observations on the Elementary Bodies of Vaccinia. Brit. J. Exp. Path. 13, 259 (1932)
- CRAIGIE, J. and W.J. TULLOCH: Further Investigations on the Variola-Vaccinia Flocculation Reaction. Med. Res. Council Spec. Rep. Series Nr. 126 London: H.M. Stationery Office
- CUNHA, A.M. da y J. de C. TEIXEIRA: Notes sur l'alastrim, relations d'immunité entre l'alastrim et la vaccine. C.r.Soc.Biol.Paris 116, 61 (1932)
- DAVIES, D.S. and A.J. BROCK: Alastrim, Para-small-pox and Variola. Lancet 1925, I, 205
- DICKSON, J.R. and C.F. LASSALLE: Varioleid Varicella in Trinidad. Brit. Med. J. 32, 711 (1903)

- DINGER, J.E.: Het begrip Alastrim. Ned. tschr. geneesk. 98, 1089 (1954)
- DINGER, J.E.: Verschil tussen pokken- en alastrim-virus in handhavings duur op het chorio-allantoismembraan. Ned. tschr. geneesk. 100, II, 1160 (1956)
- DINGER, J.E. und H.L. WOLFF: Variolois oder Paravariola. Ned. tschr. geneesk. 98, 152 (1954)
- DOWNIE, A.W. and K. Mac CARTHY: The Viruses of Variola, Vaccinia, Cowpox and Ectomelia; Neutralisation Tests on the Chorio-allantois with Unabsorbed and Absorbed Immune Sera. Brit. J. Exp. Path. 31, 789 (1950)
- DOWNIE, A.W., K. Mac CARTHY and A. Mac DONALD: Laboratory Methods in the Diagnosis of Alastrim. Monthly Bull. Min. Health, London 11, 227 (1952)
- DOWNIE, A.W. and A. Mac DONALD: A Study of Poxviruses by Complement Fixation and Inhibition of Complement Fixation Methods. J. Path. Bact., London 62, 389 (1950)
- DOWNIE, A.W. and A. Mac DONALD: Smallpox and related Virus Infections in Man. Brit. Med. Bull. 9, 191 (1953)
- DRAGO, A.: Si di un raro caso di exanthema vaccinale generalizzato. Pediatria 32, 1045 (1924)
- DUBOIS, A.: Variola et Alastrim. Rev. méd. Liège 2, 281 (1947)
- DUVIES, D.S.: Ann. Rep. Med. Off. Health City and County of Bristol for 1904. 1905, 43 Ref. G.M. FINDLAY (1939)

- FAVERO, E. del e G. DOLFINI: Contributo alla conoscenza delle alterazioni istologiche dell'elemento eruttivo nell'alastrim. Ann. med. nav., Roma 1, 315 (1928)
- FEHRSEN, J.: Amaal or Alastrim. Lancet 1922, I, 403
- FENNER, F.: The Clinical Features and Pathogenesis of Mouse-pox (Infectious Ectomelia of Mice) J. Path. Bact., London 60, 529 (1948)
- FINDLAY, G.M.: Variation in Viruses. Handbuch der Virusforschung: DOERR'HALLAUER, Verlag: G. SPRINGER, Wien 1938, I, p. 292 sowie derselbe ebendort 1939, II, p. 864
- GARRETT, J.H.: Mild Small-pox. Lancet 1923, II, 1254
- GARROW, R.P.: Para-small-pox, an Acute Specific Infectious Disease distinct from Small-pox. Lancet 1925, I, 225
- GARROW, R.P.: Alastrim or Para-small-pox. Brit. Med. J. 1922, II, 780 sowie derselbe ebendort 975
- GINS, H.A.: Alastrim und Variola. Klin. Wschr. 1925, 434
- GINS, H.A., H. HACKENTHAL und N. KAMENTZEWA: Neue Erfahrungen und Versuche über die Generalisierung des Vaccinevirus. Zbl. Bact. Abt. I. Orig. 110, 115 (1929)
- GISPEN, R.: Onderzoek van pokkenvirus-antigenen door middel van diffusie en praecipitatie. Ned. tschr. geneesk. 98, 3194 (1954)
- GISPEN, R.: Analysis of Pox-virus Antigens by means of Double Diffusion. J. Immunol, Baltimore 74, 134 (1955)

- GODOY, T. de: Milchpocken (Alastrim). Arch. Rio-Grand. med. 3, 202 (1922)
- GOLDSMITH and COUGHAM: Notes on three Cases of Alastrim. J. Roy. Army Med. Corps 1921, 61
Ref. E. PASCHEN (1930)
- GORDON, M.H.: Studies on the Viruses of Variola and Vaccinia. Med. res. Council Spec. Rep. Series Nr. 98 London: H.M. Stationery Office
- GREEN, A.B.: The Australian Epidemic 1914 J. Hyg., London 15, 315 (1916)
- GROTH, A.: Vaccinia generalisata. Zbl. Hyg. 16, 14 (1927)
- HAY, G.G.: Amaas. S. Afr. Med. J. 12, 639 (1938)
- HELBERT, D.: Small-pox and Alastrim. Lancet 1957, 1012
- HERRLICH, A.: Pocken und postvaccinale Encephalitis. Münch. med. Wschr. 94, 2371 (1952)
- HOFFMANN, W.H.: Alastrim und Pocken. Dtsch. med. Wschr. 51, 1154 (1925)
- HOOF, L. van: Recherches sur l'alastrim en Congo Belge. Ann. Soc. belge méd. trop. 5, 1 (1925)
- HULSHOFF-POL, D.J.: Alastrim in Nederland. Ned. tschr. geneesk. 73, II, 5039 (1929)
- ICHOK, G.: Le problème de l'alastrim en Angleterre. Ann. hyg. méd. colon., Paris 3, 241 (1925)

- IFF, W.: Experimentelle Untersuchungen über die infektiöse und immunisatorische Eigenschaft des Alastrim-Virus. Zbl. Bact. Abt. I. Orig. 115, 125 (1930)
- INNES, J.: Variola minor in Rochdale and District, 1951-1952. Publ. Health London 66, 136 (1953)
- JAMESON, R.W.: Small-pox and Alastrim, Variola maior and minor. Lancet 1925, I. 360
- JENNER, E.J.: An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccine, a Disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire and known by the Name of Cow-pox. 1798
- JITTA, N.M.J.: Mededeelingen over de periodieke vergaderingen van het Comité d'Hygiène van den volkenbund en van het Office International d'Hygiène Publique. Ned. tschr. geneesk. 73, II, 3950 (1929)
- JONG, M. de: Alastrim, een ziekte sui generis. Acta Leidens. trop. 25, 145 (1955)
- JONG, M. de: The Alastrim Epidemic in the Hague, 1953-1954. Docum. Med. Geogr. et Trop. 8, 207 (1956)
- JONGH, C.L. de: Over zeer lichte gevallen van pokken en hun beteekenis voor de verspreiding dezer ziekte. Ned. tschr. geneesk. 73, 5709 (1929)
- JONGH, C.L. de: Mededeelingen over pokken. Ned. tschr. geneesk. 74, 12 (1930)
- JORGE, R.: Alastrim and Variola. Lancet 1924, 1317 sowie derselbe ebendort 1366

- JORGE, R.: Alastrim et variola-vaccine. Encephalitis post vaccinalis. Arq.Inst.cent.Hig. Lisboa (1927) Ref. E. PASCHEN (1930)
- KILLICK MILLARD, C.: Small-pox or Para-small-pox. Lancet 1925, I. 154 sowie derselbe ebendort 1925, I, 359
- KING, W.G.: Amaas or Alastrim. Lancet 1922, I, 502
- KOLLE, W. und H. HETSCH: Alastrim. Exp. Bact. u. Infektionskrankheiten. Verlag: URBAN und SCHWARZENBERG, Berlin/Wien 1929, Bd. 2, p. 1002
- KORTÉ, W.E. de: Amaas or Kaffir Milk-pox. Lancet 1904, 1273
- KRÖBER, F.: Beobachtung einer Epidemie von Alastrim. Dtsch. med. Wschr. 1934, 793
- LAL DAS JAHAR: A Short Note on Mild Small-pox in Patana. Indian Med. Gaz. 62, 634 (1927)
- LEAKE, J.P.: Experiments on Alastrim. Publ. Health Rep., Wash. 36, 1437 (1921)
- LEAKE, J.P. and J.N. FORCE: Inoculation of Alastrim or West-Indian Small-pox. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 18, 248 (1921)
- LEDINGHAM, J.C.G.: Alastrim and Variola. The Experimental Side of the Question. Lancet 1925, I, 199
- LÉGÉ: L'alastrim fièvre éruptive. Rev. hyg., Paris 45, 903 (1923) Ref. E. PASCHEN Zbl. Haut-Geschl.Krkh. 16, 226 (1925)-)
- LESCHKE, E.: Alastrim, Variola und Pockenschutzimpfung Münch. med. Wschr. 1929, II, 2079

- LIPSCHÜTZ, B.: Alastrim. Handbuch d. Haut- u. Geschlechts-
krankheiten: J. JADASSOHN. Verlag J.
SPRINGER, Berlin/Wien 1932, Bd. 2, 94
- LOUGHNAN, W.F.M.: Notes on Alastrim in Jamaica. J.
Roy. Army Med. Corps 39, 378 (1922)
- LORTAT-JAKOB, L.: Variole et alastrim. Progr. méd. 53,
7 (1925)
- Mac CALLUM, W.G. and L.M. MOODY: Alastrim in Jamaica.
Amer. J. Hyg. 1, 388 (1921)
- Mac CARTHY, K. and A.W. DOWNIE: The Serum Antibody Response
in Alastrim. Lancet 1953, I, 257
- MARIANTE, TH.: Über Milchpocken (Alastrim). Arch. Rio-
Grand. med. 3, 202 (1922)
- MARSDEN, J.P.: A Critical Review of the Clinical Features
of 13686 Cases of Small-pox (variola minor).
London Country Counc. 1936
- MARSDEN, J.P.: Variola minor. Brit. Med. J. 1952,
I, 478
- MARSDEN, J.P. and W.J. COUGHLAN: Variola minor. Monthly
Bull. Min. Health, London 11, 74 (1952)
- MARSON, J.F.: Smallpox in: A System of Med., edited
by J.R. REYNOLDS London (1866)
- MASSA, F.: Varicella o Alastrim. Giorn. med. mil.,
Roma 84, 766 (1936)
- MITCHELL, J.A.: Small-pox and Amaas in South Africa.
Lancet 1922, II, 808
- MOODY, L.M.: Alastrim or Koffir-milk-pox. Ann.Trop.
Med., Liverpool 16, 21 (1922)

- MOODY, L.M.: Some Notes on Alastrim. Proc. Int. Congr. on Health Problems in Tropical America, Kingston, B.W.J. p. 760, Boston, United Fruit Co. 1924
- MUKERJI, B.K.: A Case of Alastrim (Koffir-pox). Indian Med. Gaz. 59, 89 (1924)
- NASH, J.T.C.: Small-pox and Alastrim. Lancet 1920, IV, 1325
- NETTER, A.: Variole atténuée. Variole-alastrim. Bull. Acad. méd., Paris 93, 723 (1925)
- NETTER, A. et A. URBAIN: Déviation du complément dans la variole et l'alastrim, relation entre les deux maladies. C.r.Soc. Biol. 92, 952 (1925)
- ORMSBY, O.S. and H. MONTGOMERY: Alastrim in: Diseases of the Skin; 7th Ed.: LEA and FEBIGER, Philadelphia (1948), 515
- PANTASIS, G.: Über das Blutbild bei Variola mit besonderer Berücksichtigung der jetzt herrschenden milden Berner Epidemie und seine diagnostische Bedeutung. Schweiz. med. Wschr. 1924, 1189
- PASCHEN, E.: Alastrim, Weiße Pocken. Handbuch der pathog. Mikroorganismen: KOLLE-WASSERMANN, Verlag: G. FISCHER, Jena 1930; Bd. 8, II, p. 837
- PIGNEUR, G.: Variole et alastrim. Ann. Soc. belge méd. trop. 8, 293 (1928)
- PLEHN, A.: Alastrim. Klin. Wschr. 4, 1264 (1925)
- POLANO, M.K.: Dermatologische aspecten van een alastrim-epidemie. Ned. tschr. geneesk. 98, IV, 3345 (1954)

- POLANO, M.K.: Over de Histologie van de Alastrim Blaar in Vergelijking met andere bij Virus-ziekten voorkomende Blaren. Arch. belges dermat. syph. 13, 321 (1957)
- RAGAZZI, G. e C. BARBIERI-ALBANO: Per la determinazione della diagnosi di alastrim. Arch. ital. sci. med. col. 18, 717 (1937)
- RAMSDEN, H.: Small-pox Outbreak at Suddleworth. Lancet 1922, I, 123
- RIBAS, E.: Alastrim, Amaas ou milkpox. Transact. Soc. trop. Med. Hyg. 4, 224 (1910)
- RIBAS, E.: A proposito do Alastrim. Rev. med. S. Paolo 14, 121 (1911)
- ROSSI, C.M. y H.C. TOSI: Cultivo del virus del Alastrim. Arch. urug. med. 30, 91 (1947)
- RUCKER, J.: Alastrim. Public Health Reports 36, 3023 (1921)
- RUDOLPH, M.: Weiße Pocken. Münch. med. Wschr. 1911, 265
- RUYS, A.CH.: Alastrim en Pokken, aetiologisch vergeleken. Ned. tschr. geneesk. 73, 3798 (1929)
- SABRAZÈS, J. et CH.MASSIA: La morphologie du sang dans la variole. La question de l'alastrim. Arch.mal. coeur, Paris 10, 777 (1923)
- SAHLI, H.: Variola und Varizellen. Die Differential-diagnose und der Neocunitarismus. Schweiz. med. Wschr. 1, 1 (1925)
- SALVAT, M.J.: Eine Epidemie von Alastrim in Spanien und die varioliformen exotischen Krankheiten. Rev. espan. med. 7, 459 (1924)

- SANDERS, J.: De oorzaak van de Alastrim-epidemie.
Ned. tschr. geneesk. 73, II, 5010
(1929)
- SCHIAVI, C.: Considerationi circa vari casi di alastrim in territorio in Brach. Arch.
ital. sci. med. col. 21, 324 (1940)
- SCHNEIDER, A.G.: Vaccine, Variola, Alastrim, Dermat.
Zschr. Berlin 66, 272 (1933)
- SEAFFIDI, V.jr. e A. SILVANO: Sulla identificazione con l'alastrim di una malattia erutiva riscontrata tra gli indigeni dell' Eritrea.
Arch. ital. sci. med. col. 18, 351
(1937)
- SOBERNHEIM, G.: Variola und Alastrim. Zbl. Bact. Abt. I.
Orig. 110, 97 (1929)
- SOBERNHEIM, G. und ST.ZURUKZOGLU: Zum Problem der leichten Pockenformen (Alastrim). Dtsch. med.
Wschr. 1928, 339
- STEINBERG, I.R., J.INK, R.MARKMANN y A.DIAZ TRIGO: E stato actual de unestros conocimientos con respecto al problema viruela-alastrim.
Sem. méd. B.Aires 99, 619 (1951)
- STEINER, M.: Alastrim und Pocken. Fortschr. Med. 43,
299 (1925)
- STEWART, W.J.J.: Alastrim, Para-small-pox and Variola.
Lancet 1925, I, 153
- TANNON, L. et R. CAMBESSÈDES: L'alastrim. Ann. hyg.
publ., Paris 2, 552 (1924)
- TEISSEIR, P.J.: A propos de la vaccination Jennérienne.
Bull. méd., Paris 41, 753 (1927)

- TIÉCHE, M.: Über die mit der kutanen Allergiemethode gewonnenen diagnostischen Resultate während der Pockenepidemie 1921/23. Schweiz. med. Wschr. 1924, 215
- TORRES, C.M.: Further Studies on the Pathology of Alastrim and their Significance in the Variola-alastrim Problem. Proc. Roy. Soc. Med., London 29, 1525 (1936)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Altérations de l'épidermie dans la rougeole. Inclusions intranucléaires dans le cellules du "stratum granulosum" et des couches superficielles du corps muqueux de Malpighi. C.r.Soc.Biol. 109, 138 (1932)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Diagnostic différential des inclusions cytoplasmiques de l'alastrim et de la variole. C.r. Soc. Biol. 117, 505 (1934)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Vergleichendes Studium der Einschlüsse des Alastrim und der Vaccine bei Affen. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio 28, 181 (1934)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Estudo comparativo das includeos do alastrim e da variola vera. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio 30, 183 (1935)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Sur les inclusions intranucléaires de l'alastrim et de la variole chez l'homme. C.r. Soc. Biol. 118, 719 (1935)
- TORRES, C.M. y J. de C. TEIXEIRA: Reaktion der Kaninchenhornhaut auf die Impfung mit Alastrimvirus. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio 33, 1 (1938)

- TURKHUDD, D.A. and C.G. PANDIT: An Epidemic of Alastrim-like Disease in Madras, Including some Experimental Investigations with the Virus. Indian J. Med. Res. 14, 27 (1926)
- WALKINS, V.E.: The Relationship of Alastrim to Smallpox. Med. Res. Colon., London 100, 1149 (1921)
- ZATTI, H., E.VANNI y R.CARRIZO: Las alteraciones de cuadro hematológico en el alastrim. Rev. med. Cind. Eva Perron 11, 236 (1953)

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. A. M a r c h i o n i n i , für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebenst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. N a s e m a n n für die Überlassung des Themas, für sein in jeder Weise großzügiges Entgegenkommen und das Interesse, das er der Durchführung der Arbeit entgegengebracht hat.

Lebenslauf

Am 5. April 1934 wurde ich als zweiter Sohn des Elektromeisters Georg Tiller und seiner Ehefrau Agnes, geborene Hellgermann, in Neisse/Oberschlesien geboren. 1944 trat ich aus der vierten Klasse der Volksschule in die Oberschule über.

Nach der Vertreibung aus Schlesien besuchte ich zwei Jahre die Oberschule in Greiz/Thür. 1947 wurde ich im Rahmen der Schulreform auf die Grundschule rückgeführt und verließ sie 1948 mit der achten Klasse. Anschließend war ich drei Jahre interner Schüler der Klosterschule Medlingen, Kreis Dillingen (Donau), und kam im Herbst 1951 nach Beendigung der fünften Klasse an das Gymnasium in Dillingen (Donau), das ich im Juli 1954 absolvierte.

Seit dem Wintersemester 1954/55 studiere ich an der Universität München Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1957 in München und beende mein Medizinstudium 1960 mit dem Staatsexamen an der Universität München.

